

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑤

Int. Cl. 2:

**A 61 K 9/52**

① **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**



**DE 27 19 156 A 1**

⑪

# **Offenlegungsschrift 27 19 156**

⑫

Aktenzeichen:

P 27 19 156.6

⑬

Anmeldetag:

29. 4. 77

⑭

Offenlegungstag:

2. 11. 78

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱ —

⑲

Bezeichnung:

Zwei-Kammer Arzneikapsel

⑴

Anmelder:

Liedtke, Rainer, Dr.med., 8401 Sarching

⑵

Erfinder:

gleich Anmelder

**DE 27 19 156 A 1**

Patentansprüche

- ① Arzneikapsel mit zwei getrennten Kammern zur Herstellung aus Hartgelatine, insbesondere zur gesteuerten Arzneimittelfreigabe und zur Applikation physikalisch-chemisch und/oder pharmakokinetisch inkompatibler Arzneistoffe, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneikapsel aus einem als gemeinsamen Kapselboden dienenden Tubus aus Hartgelatine, der in seinem Inneren durch Einführung einer in Richtung des Durchmessers verlaufenden Trennwand zwei Kammerräume bildet, und zwei die offenen Seiten der Kammerräume verschließenden, aufgesteckten Kapseldeckeln, zusammengesetzt ist(1,2).
2. Arzneikapsel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausbildung der Kapsel statt mit Hartgelatine mit jedem der Hartgelatine biologisch und technisch gleichwertigem oder besseren Stoff oder Stoffgemisch erfolgt.
3. Arzneikapsel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Kapselboden und Kapseldeckel oder die beiden Kapseldeckel ein gleiches oder unterschiedliches Löslichkeitsverhalten zeigen(2).
4. Arzneikapsel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Kapselboden und Kapseldeckel durch Einfügung von 3 oder mehr punktförmig angelegten, komplementären Ausbuchtungen mit einer mechanischen Verschlusssicherung versehen sind(3).
5. Arzneikapsel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der für die beiden Kammerräume als Kapselboden dienende Tubus statt aus einem Stück, aus zwei einzelnen Kapselböden, welche an ihrer Unterseite miteinander verklebt oder verschmolzen werden, gebildet wird, wobei die Trennwand für die Kammern in der Verklebungs- oder Verschmelzungszone der beiden Kapselböden besteht. (4)

Dr.med.Rainer Liedtke  
Kesselsfeldweg 6  
5307 Wachtberg-Niederbachem

2719156

2

#### Zwei-Kammer Arzneikapsel

Die Erfindung betrifft eine Arzneikapsel mit zwei getrennten Kammern zur Herstellung aus Hartgelatine, insbesondere zur gesteuerten Arzneimittelfreigabe und zur Applikation physikalisch-chemischer und/oder pharmakokinetisch inkompatibler Arzneistoffe.

Es ist bekannt, daß Hartgelatine kapseln für die Applikation von Arzneimitteln bereits eine Anzahl biopharmazeutischer Vorzüge in Bezug auf Stabilität der Wirkstoffe, Verträglichkeit, biologische Verfügbarkeit und Steuerung der Wirkungsdauer besitzen. (Cordes, G.: Magensafttreibende Hartgelatine kapseln als Arzneiform für Fermentpräparate; Pharm. Ind. 31 (1969) 328

Czetsch-Lindenwald, H.v.: Über den Zerfall von Arzneikapseln; Pharm. Ind. 24 (1962) 110

Goldman, R.: Sustained release capsules; Drug Cosmetic Ind. 107 (1970) 52

Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4. Neuauflage, VII. Band, Arzneiformen und Hilfsstoffe, Teil A: Arzneiformen; S. 482-502, Kapseln, Springer Verlag 1971

Hom, F.S., Miskel, J.J.: Oral dosage form design and its influence on dissolution rates for a series of drugs; J. Pharm. Sci. 59 (1970) 827

Lehmann, K.: Programmierte Wirkstoffabgabe aus peroralen Arzneiformen; Pharma International 3 (1971) 452

Münzel, K.: Der Einfluss der Formgebung auf die Wirkung eines Arzneimittels; Fortschr. d. Arzneimittelforsch. 10 (1966) 204

Münzel, K.: Galenische Formgebung und Arzneimittelwirkung; Progr. Drug Res. 14 (1970) 269

Newton, J.M.: The release of drugs from hard gelatin capsules Pharm. Weekblad 107 (1972) 485

Newton, J.M., Rowley, G.: On the release of drug from hard gelatin capsules; J. Pharm. Pharmac. 22 (1970) 163

809844/0457

Newton, J.M., Rowley, G., Törnblom, J.F.V.: Further studies on the release of drug from hard gelatin capsules; J.Pharm.Pharmac. 23(1971)156S

Newton, J.M., Rowley, G., Törnblom, J.F.V.: The effect of additives on the release of drug from hard gelatin capsules; J.Pharm. Pharmac. 23(1971)452

Prescott, L.F., Nimmo, J.: Generic inequivalence-Clinical observations, Acta Pharmacol.Toxicol. 29(1971)288

Thoma, K.: Die Biopharmazie der Kapselpräparate; Schriftenreihe der Bundesapothekerkammer zur wissenschaftlichen Fortbildung, Band IV/Weiße Reihe 1974

Thoma, K.: Die Bedeutung biopharmazeutischer Parameter für die Arzneimittelentwicklung, in: Probleme der Bioverfügbarkeit und des Wirkungsnachweises (9. Deidesheimer Gespräch) Arzneimittel-forsch. (Drug Res.) 26(1976)103 )

Die Stabilität inkompatibler Wirkstoffe in der Kapsel, z.B. bei Vitamin- und Enzympräparationen muss jedoch durch spezielle pharmazeutisch-technologische Verfahren wie Einbettung der Stoffe in ölige Füllmassen oder Isolierung durch Einführung von Sperrschichten wie lackierte Granulate oder lackierte Mikrotableten herbeigeführt werden, wodurch ein technologischer Aufwand unter Verwendung zusätzlicher Hilfsstoffe erforderlich ist. In Bezug auf die Steuerung der Wirkstofffreisetzung besitzen die derzeitigen Kapseln bisher lediglich die Möglichkeit, die enthaltenen Wirkstoffe mit Hilfe üblicher galenischer Verfahren wie Kationenaustauscher-Resinaten, Diffusionspellets, Einbettungspellets oder Ausbildung von Makrokristallen retardiert freizugeben oder durch Erzeugung magensaftresistenter Kapselhüllen oder magensaftresistente Überziehung der enthaltenen Wirkstoffe den Freisetzungsort zu bestimmen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, mit einem einheitlichen Kapseltyp die Möglichkeiten der Unterbringung und

Anwendung physikalisch-chemisch und/oder biologisch inkompatibler Wirkstoffe zu verbessern sowie die Anzahl an Steuerungsmöglichkeiten des Freisetzungsvorganges für Kapseln zu erhöhen.

Diese Aufgabe wird erfindungsmäßig dadurch gelöst, daß die Arzneikapsel aus einem als gemeinsamem Kapselboden dienenden Tubus aus Hartgelatine, der in seinem Inneren durch Einführung einer in Richtung des Durchmessers verlaufenden Trennwand zwei Kammerräume bildet, und zwei die offenen Seiten der Kammerräume verschließenden, aufgesteckten Kapseldeckeln aus Hartgelatine, zusammengesetzt ist.

Um für die in den beiden Kammern enthaltenen Wirkstoffe einen unterschiedlichen Freigabezeitpunkt oder Freigabeort zu erzielen, werden, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, unterschiedlich lösliche Kapseldeckel und/oder Kapselböden verwandt.

Um eine versehentliche mechanische Lösung der Kapseldeckel zu verhindern, werden, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, die Kapseldeckel durch drei oder mehr punktförmig angelegte komplementäre Ausbuchtungen in Kapselboden und Kapseldeckel fixiert.

Um eine völlige Trennung der beiden Kammern nach Verabreichung zu erzielen, wird, in einer weiteren Ausbildung der Erfindung, der die für beide Kammerräume den Kapselboden bildende Tubus statt aus einem Stück, aus zwei einzelnen Kapselböden, welche an ihrer Unterseite miteinander verklebt oder verschmolzen werden, gebildet, wobei die Trennwand für die beiden Kammern in der Verklebungs- oder Verschmelzungszone der beiden Kapselböden besteht.

Die mit der Erfindung erzielten Vorteile ergeben sich insbesondere dadurch, daß durch die mechanische Trennung verschie-

dener Wirkstoffe eines Wirkstoffgemisches physikalisch-chemische Inkompatibilitäten bei der Lagerung vermieden werden, ohne daß dies durch spezielle galenische Stabilisierungsmaßnahmen unter Verwendung zusätzlicher Hilfsstoffe geschieht, so daß sowohl eine Erhöhung der Arzneimittelsicherheit als auch eine Verringerung des pharmazeutisch-technologischen Aufwandes erfolgt. Durch die Verwendung von Kapselhüllen unterschiedlicher Lösungscharakteristik kann, bei Unterbringung einer Ein-Wirkstoff Arzneiform eine zeitliche Verschiebung der Freisetzung von zwei Einzeldosen bei nur einmaliger Kapseleinnahme ermöglicht werden. Bei unterschiedlichen Wirkstoffen in den beiden Kammern kann, bei unterschiedlichen Freisetzungszeitpunkten oder Freisetzungsorten eine biologische Wechselwirkung am Resorptionsort verhindert, die Arzneimittelsicherheit somit erhöht werden. Werden für die Füllung der beiden Kammern unterschiedlich verarbeitete galenische Formulierungen verwandt, so kann die eigenständige Freisetzungsscharakteristik der galenischen Formulierung durch die spezielle Ausbildung des Löslichkeitsverhaltens der Kapselhülle gezielt modifiziert werden. Die Zahl vorprogrammierbarer Freisetzungsscharakteristiken läßt sich somit erhöhen.

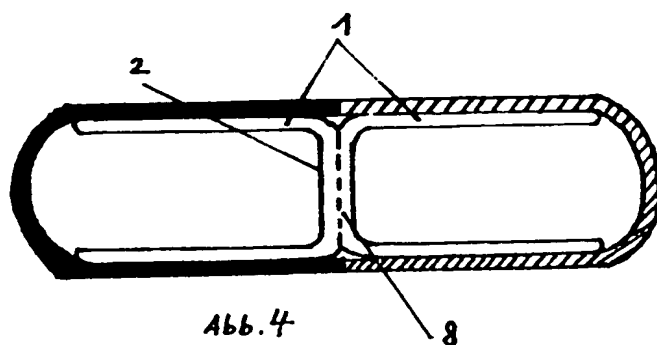
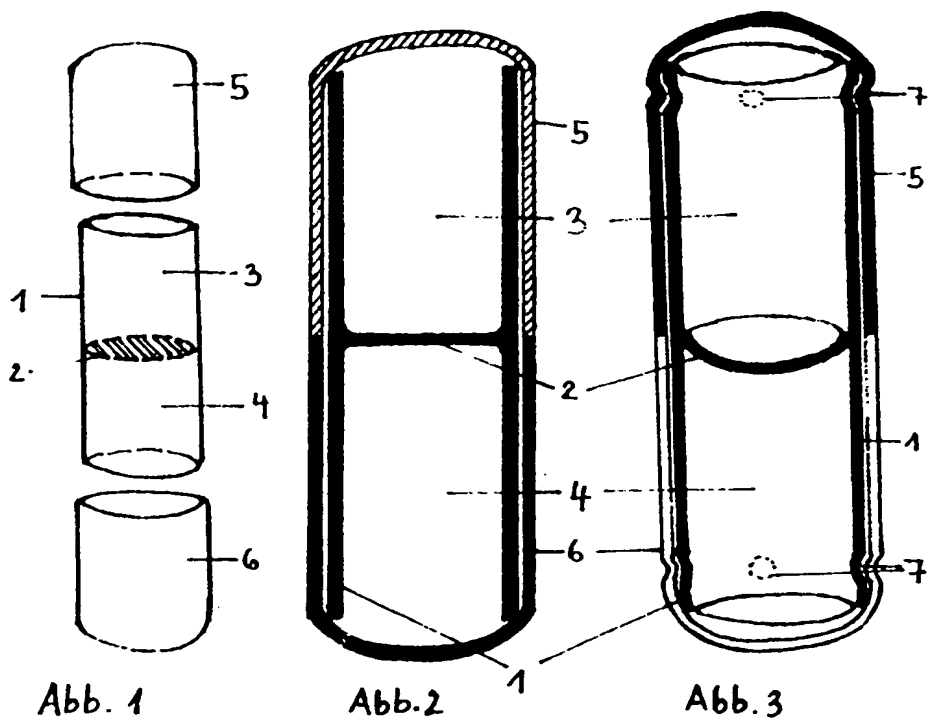
Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in den Zeichnungen dargestellt, wobei die Beispiele die Erfindung erläutern ohne sie zu beschränken. In Abbildung 1 ist der generelle Aufbau der Kapsel dargestellt. Der als Tubus ausgebildete gemeinsame Kapselboden (1) beinhaltet die Trennwand (2) für eine obere Kammer (3) und eine untere Kammer (4), welche je von einem oberen Kapseldeckel (5) und einem unteren Kapseldeckel (6) verschlossen werden. In Abbildung 2 findet sich ein Querschnitt der Kapsel in geschlossenem Zustand. Die unterschiedliche schwarze bzw. weiße Färbung der Einzelkompo-

nenten soll gleichzeitig das gleiche bzw. unterschiedliche Löslichkeitsverhalten dieser Komponenten symbolisieren. In Abbildung 3 zeigt die perspektivische Darstellung die zusätzliche Ausstattung mit der punktförmig und zirkulär angelegten mechanischen Verschlusssicherung(7) in Form komplementär einrastender Ausbuchtungen in Kapseldeckel und Kapselhülle. In Abbildung 4 findet sich eine schematische Darstellung des aus zwei einzelnen Kapselhüden verklebten oder verschmolzenen gemeinsamen Kapselbodens mit der an ihrer Unterseite befindlichen, als gemeinsame Trennwand dienenden Verklebungs- oder Verschmelzungszone(8).



- 7 -  
2719156

Nummer: 27 19 156  
Int. Cl. 2: A 61 K 9/52  
Anmeldetag: 29. April 1977  
Offenlegungstag: 2. November 1978



809844/0457

● EPODOC / EPO

PN - DE2719156 A 19781102  
PD - 1978-11-02  
PR - DE19772719156 19770429  
OPD - 1977-04-29  
IN - LIEDTKE RAINER DR MED  
PA - LIEDTKE RAINER DR MED  
EC - A61K9/48A  
IC - A61K9/52

● WPI / DERWENT

TI - Two-chamber hard gelatin medicine capsule - with caps of different solubility closing ends of common tube with central partition  
PR - DE19772719156 19770429; DE19772735111 19770804  
PN - DE2719156 A 19781102 DW197845 000pp  
PA - (LIED-I) LIEDTKE R  
IC - A61K9/52  
IN - LIEDTKE R  
AB - DE2719156 A hard gelatin capsule with two separate chambers for the differential application of incompatible medicines consists of a common open-ended tube with a diametral partition in the middle.  
- The open ends are closed by sliding caps also made of hard gelatin.  
- The caps can be easily made of gelatin with different solubility to stagger the release of the two medicines. The tube is divided by a central partition in two chambers for different types of medicine. each chambers for cap which are made of gelatin with a solubility to suit the desired release sequence of the two medicines.  
OPD - 1977-04-29  
AN - 1978-80367A [37]